



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Tendências actuais na abordagem aos sarcomas retroperitoneais

Patrícia Inês Macedo Simões

Junho'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Tendências actuais na abordagem aos sarcomas retroperitoneais

Patrícia Inês Macedo Simões

Orientado por:

Dr. Hugo Vasques

Junho'2019

Resumo

Introdução: Sarcomas retroperitoneais são tumores sólidos raros, que se formam nos tecidos moles das camadas profundas no retroperitoneu. Englobam diversos subtipos com biologia bastante variável, mas essencialmente crescem de forma insidiosa, sem sintomatologia específica associada, e apresentam-se ao momento do diagnóstico como massas de grandes dimensões, frequentemente já em estadio avançado.

Objectivo: Perceber o estado actual do conhecimento no que respeita à abordagem a esta família de doenças, bem como sistematizar e organizar os aspectos principais.

Métodos: Foi feita uma pesquisa bibliográfica por meio de ferramentas como PubMed e MEDLINE, seguida de uma leitura cuidada e revisão da literatura, com especial enfoque nos artigos mais recentes.

Conclusões: A sua raridade e heterogeneidade constituem obstáculos à realização de grandes estudos randomizados sobre este grupo de tumores, dificultando o estabelecimento de guidelines estandardizadas e exaustivas com base em evidência científica sólida. Os doentes com suspeita desta patologia devem ser tratados em centros de referência por equipas multidisciplinares. A ressecção cirúrgica R0 é o gold-standard do tratamento, mas a própria definição da margem cirúrgica adequada é ainda foco de incerteza e alvo de debate. Na última década, tem-se assistido a uma mudança de paradigma no sentido de estratégias cirúrgicas mais radicais, com a técnica da ressecção compartimental, aparentemente com bons resultados, mas ainda associada a algumas preocupações com a morbilidade e disfunção pós-operatórias. Em alternativa, começa a colocar-se a hipótese de adaptar a estratégia cirúrgica ao subtipo histológico e biologia de cada tumor. A cirurgia na doença recorrente, metastática e no contexto paliativo é também ainda foco de alguma incerteza e carece de mais estudos. Igualmente, a aplicação de terapêuticas complementares não está estandardizada e tem vindo a ser feita de forma inconsistente. Presentemente está em curso um estudo randomizado de fase III para determinar o papel da radioterapia em contexto neoadjuvante.

Palavras-chave: retroperitoneu, sarcomas, sarcomas retroperitoneais, sarcomas de tecidos moles

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: Retroperitoneal sarcomas are rare solid tumours that arise in the soft tissues of the deep layers of the retroperitoneum. They are comprised of different histologic subtypes with varying biology, but overall grow insidiously, with no specific symptoms, and present at the time of diagnose as a sizable mass, frequently already in advanced stages.

Objective: Understand the current state of knowledge regarding the approach to this family of diseases, as well as summarise and organise the main aspects.

Methods: A bibliographic research was carried out, using tools such as PubMed and MEDLINE, followed by careful reading and review of the literature, with special focus on the most recent articles.

Conclusions: Due to their rareness and heterogeneity, this group of tumours is difficult to study in large randomised trials, which hinders the establishment of standardised, comprehensive guidelines based on solid scientific evidence. Patients with suspected retroperitoneal sarcomas should be referred to specialised centres and evaluated by multidisciplinary teams. R0 surgical resection is the Gold-Standard of treatment, although the definition of an adequate surgical margin is itself a point of uncertainty and subject of debate. In the last decade, there has been a paradigm shift toward more radical surgical strategies, with the compartmental resection approach, apparently with good results overall, but still associated with some concerns regarding post-operative morbidity and dysfunction. Alternatively, another approach is starting to be hypothesised wherein the surgical strategy is adapted to the histological subtype and biology of each tumour. Surgery in the cases of recurrent or metastatic disease or with palliative intent is also still a point of uncertainty and needs further investigation. Similarly, the application of multi-modal complementary therapies is not standardised and they have been used inconsistently. At present, a phase III randomised controlled trial is ongoing to determine the role of radiotherapy in the neoadjuvant setting.

Key-words: retroperitoneum, sarcomas, retroperitoneal sarcomas, soft tissue sarcomas

Agradecimentos

Este trabalho é dedicado aos meus pais, à minha irmã, aos meus professores, ao meu orientador, e a todos os que fizeram este percurso ao meu lado. Por toda a disponibilidade, dedicação e apoio, o meu muito obrigada.

“All you’ve got to do is own up to your ignorance honestly, and you’ll find people who are eager to fill your head with information.”

Walt Disney

Índice

Resumo.....	3
Abstract	5
Agradecimentos	6
Índice	7
Índice de Siglas	8
Introdução.....	9
Epidemiologia.....	10
Apresentação Clínica	11
Subtipo Histológico	11
Lipossarcoma Bem-Diferenciado	11
Lipossarcoma Desdiferenciado	12
Leiomiossarcoma.....	12
Diagnóstico e estadiamento.....	13
Prognóstico	16
Tratamento.....	17
Cirurgia	17
Cirurgia do Tumor Primário.....	17
Cirurgia nas Recorrências.....	21
Cirurgia na Doença Metastizada	22
Cirurgia com Intuito Paliativo.....	23
Terapêuticas Complementares	23
Radioterapia	24
Quimioterapia	25
Hipertermia-loco-regional.....	26
Discussão e Conclusões.....	27
Bibliografia	30

Índice de Siglas

EBV - vírus de Epstein-Barr

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

FISH - hibridização fluorescente *in situ*

PET – tomografia por emissão de positrões

QT – quimioterapia

RMN – ressonância magnética

RT – radioterapia

SRP – sarcomas retroperitoneais

STM – sarcomas de tecidos moles

TARSRPWG - Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group

TC – tomografia computadorizada

Introdução

O presente trabalho propõe-se como tese final de mestrado integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, e está subordinado ao tema “Tendências Actuais na Abordagem aos Sarcomas Retroperitoneais”.

Os sarcomas retroperitoneais (SRP) são um grupo heterogéneo de tumores sólidos raros com origem mesenquimatosas, que se formam em tecidos extra-esqueléticos, nomeadamente conjuntivo, muscular e adiposo, no espaço anatómico virtual a que se dá o nome de retroperitoneu.

A raridade destes sarcomas combinada com a diversidade de subtipos histológicos e a biologia bastante variável, que constituem grande desafio ao seu estudo sistematizado, a sua apresentação ao momento do diagnóstico tipicamente em estadios avançados, e o mau prognóstico a que estão geralmente associados, foram os motivos que me despertaram o interesse por este tema e me levaram a adoptá-lo para este trabalho.

Assim, a fim de perceber o estado actual do conhecimento nesta área e sistematizar e organizar os principais aspectos sobre a abordagem a esta família de doenças, procurei realizar uma revisão bibliográfica com base na leitura cuidada e reflexão sobre diversos artigos obtidos por meio de ferramentas como PubMed e MEDLINE, dando principal enfoque à literatura mais recente.

Epidemiologia

Os sarcomas são um grupo heterogéneo de tumores sólidos raros com origem mesenquimatosa, que se formam em osso ou em tecidos moles, e compreendem mais de 80 subtipos histológicos.

Tratando-se de uma entidade relativamente rara, representam menos de 1% de todos os tumores na população adulta, com uma incidência estimada de 4 a 5 casos em cada 100000 pessoas por ano na Europa.

A sua heterogeneidade e raridade constituem desafios ao seu estudo e ao estabelecimento de guidelines uniformizadas para a sua abordagem baseadas em evidência científica sólida.

Os sarcomas de tecidos moles (STM) afectam primariamente o tecido conjuntivo extra-esquelético (músculo, tecido adiposo, vasos, fáscias, entre outros), e podem surgir nas extremidades e tronco, no espaço retroperitoneal, ou na cabeça e pescoço. De notar que a sua localização anatómica primária tem-se revelado tão determinante na evolução e prognóstico da doença, que as próprias guidelines da National Comprehensive Cancer Network norte-americana a classificam segundo este critério, em STM do tronco/extremidades e STM retroperitoneais.

Focando no objecto deste estudo, os sarcomas retroperitoneais (SRP) representam 10 a 15% dos STM, e localizam-se primariamente, tal como o nome indica, no retroperitoneu, espaço virtual localizado na cavidade abdominal posteriormente ao folheto parietal do abdómen, onde se encontram os rins, o pâncreas, a bexiga e os grandes vasos abdominais.

A raridade dos SRP é demonstrada pelos dados à data conhecidos e que referem que estes representam 0,1% a 0,2% de todas as doenças malignas, numa incidência total expectável de 0,5-1/100000.

Na maioria dos doentes com SRP, não é identificado nenhum agente etiológico específico, podendo porém haver possíveis associações com factores ambientais ou genéticos de risco, à semelhança do que ocorre noutras doenças malignas.

Apresentação Clínica

Os sarcomas retroperitoneais, geralmente assintomáticos por si só, caracterizam-se por um crescimento insidioso e silencioso e, por conseguinte, apresentam tipicamente grandes dimensões e estadio avançado ao momento do diagnóstico.

Estes tumores normalmente apresentam-se ao exame objectivo como massas abdominais palpáveis, indolores, nos tecidos moles profundos. Por vezes, são detectados acidentalmente em exames imagiológicos no contexto de outra situação clínica; noutros casos, são detectados no contexto de quadros consumptivos ou sintomatologia inespecífica decorrente do efeito de massa do tumor ou da invasão de órgãos. Algumas das queixas mais comuns incluem perda ponderal, anemia, astenia, dor difusa, aumento do volume abdominal, saciedade precoce e sintomas obstructivos e compressivos vários, quer das vísceras, quer das estruturas vaso-nervosas.

Subtipo Histológico

A biologia do sarcoma varia significativamente entre os diversos subtipos histológicos que se originam no retroperitoneu, quer no que diz respeito aos padrões de recorrência e metastização, quer na sua capacidade de infiltrar órgãos adjacentes.

De facto, o subtipo histológico apresenta-se como o factor de maior influência na evolução da doença localmente e à distância e nas expectativas de sobrevida, como documentado em vários estudos retrospectivos, mas também, e cada vez mais, constitui um factor determinante na definição da estratégia terapêutica.

Assim, os subtipos histológicos predominantes na localização retroperitoneal são:

Lipossarcoma Bem-Diferenciado

Constituído por tecido adiposo maduro, caracteriza-se histologicamente por camadas de adipócitos de tamanho e forma muito variáveis, frequentemente multinucleados, com núcleos aumentados e hipercrómicos.

A sua etiologia é desconhecida, mas a sua caracterização citogenética mostra uma amplificação cromossómica ao nível das regiões 12q14-15, associada a sobre-expressão dos genes MDM2, HMGA2 e CDK4. Esta característica é de especial interesse para fins diagnósticos por técnicas auxiliares de imunohistoquímica e hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

Trata-se de um tumor com potencial metastático negligenciável, mas muito agressivo localmente, com uma taxa de recorrência local superior a 40% e com uma mortalidade, especificamente na localização retroperitoneal, superior a 80%.

Lipossarcoma Desdiferenciado

Tipicamente constituído por áreas de lipossarcoma diferenciado justapostas com uma componente não lipogénica frequentemente de maior grau.

Também neste tumor se verifica consistentemente uma amplificação e/ou sobre-expressão dos genes MDM2 e e CDK4, com grande utilidade diagnóstica.

Trata-se de uma tumor com uma alta taxa de recorrência (aproximadamente 40%), e com potencial metastático, que se concretiza em 15 a 20% dos casos. A sua mortalidade a 5 anos é de aproximadamente 30%.

Leiomiossarcoma

Caracteriza-se por uma componente de tecido muscular liso diferenciado, e pode apresentar áreas quísticas ou necróticas.

Afecta predominantemente adultos, sendo o seu pico de incidência na 5ª e 6ª décadas de vida. Nas mulheres, tem frequentemente origem ginecológica, pelo que pode expressar receptores hormonais. De resto, é positivo para marcadores imunohistoquímicos de diferenciação miótica, como actina de músculo liso e cadeias pesadas de miosina de músculo liso.

Etiologicamente, a família de tumores originários de tecido muscular liso, a que pertence o leiomiossarcoma, tem sido associada a infecção por vírus de Epstein-Barr (EBV) em contexto de imunodepressão.

Trata-se de um tumor biologicamente muito agressivo, com elevado risco de metastização à distância, associada a altas taxas de mortalidade.

Diagnóstico e estadiamento

As condicionantes anatómicas inerentes à localização retroperitoneal constituem um desafio que se coloca desde logo ao diagnóstico. Com origem em camadas profundas, de difícil acesso, e um crescimento insidioso sem sintomatologia específica associada, os SRP são geralmente detectados e diagnosticados tardiamente.

Perante uma suspeita de SRP, deve-se proceder a uma cuidada avaliação imagiológica. Esta pode iniciar-se por uma ecografia abdominal, mas segundo as Guidelines Europeias mais actuais, o exame mais adequado e útil para estadiamento é uma TC tóraco-abdomio-pélvica com contraste endovenoso, que pode permitir detectar uma massa retroperitoneal por deslocamento dos órgãos vizinhos (rins, cólon, pâncreas, duodeno), bem como estimar a extensão da doença em termos de invasão de órgãos e estruturas adjacentes, e de presença de metástases intra-abdominais. Além disso, em alguns casos, a própria aparência radiográfica e o padrão de heterogeneidade do tumor podem desde logo ser sugestivos de determinado subtipo histológico.

Também preconizada, especialmente em tumores com uma localização mais pélvica, de forma a esclarecer detalhes específicos da extensão da doença, é a RMN com contraste endovenoso.

Após avaliação imagiológica, e antes de iniciar qualquer tratamento, deve ser realizada biópsia. Esta é fundamental para diagnóstico anatomopatológico, para caracterização do subtipo histológico e da biologia do tumor e para estadiamento, que são determinantes para a decisão terapêutica.

No entanto, as condicionantes anatómicas inerentes ao retroperitoneu, nomeadamente estruturas como o canal inguinal, a Veia Cava póstero-hepática e o diafragma, podem frequentemente constituir obstáculos à exequibilidade e segurança da biópsia, tornando tumores localizados nas suas imediações de particularmente difícil acesso.

Assim, a biópsia deve ser meticulosamente planeada, nomeadamente no que respeita ao seu trajecto, exigindo um estudo imagiológico cuidadoso e especializado, de forma a minimizar o risco não só de complicações, mas também de contaminação. Neste sentido, dizem as Guidelines, a biópsia por via aberta ou laparoscópica é de evitar.

A classificação definitiva do tumor pode ainda requerer uma integração de história clínica completa, resultados imagiológicos (nomeadamente, avaliação adicional com PET), e técnicas auxiliares de imunohistoquímica, citogenética e de patologia molecular.

O estadiamento final do sarcoma é feito após avaliação de parâmetros que incluem as suas dimensões, e extensão da doença loco-regional e à distância, conforme tabela infra.

Table 1. STS UICC TNM 8 staging system [7]

T—primary tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Extremity and superficial trunk

T1 Tumour 5 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 5 cm but no more than 10 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 10 cm but no more than 15 cm in greatest dimension

T4 Tumour more than 15 cm in greatest dimension

Retroperitoneum

T1 Tumour 5 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 5 cm but no more than 10 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 10 cm but no more than 15 cm in greatest dimension

T4 Tumour more than 15 cm in greatest dimension

Head and neck

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension

T4a Tumour invades the orbit, skull base or dura, central compartment viscera, facial skeleton, and or pterygoid muscles

T4b Tumour invades the brain parenchyma, encases the carotid artery, invades prevertebral muscle or involves the central nervous system by perineural spread

Thoracic and abdominal viscera

T1 Tumour confined to a single organ

T2a Tumour invades serosa or visceral peritoneum

T2b Tumour with microscopic extension beyond the serosa

T3 Tumour invades another organ or macroscopic extension beyond the serosa

T4a Multifocal tumour involving no more than two sites in one organ

T4b Multifocal tumour involving more than two sites but not more than five sites

T4c Multifocal tumour involving more than five sites

N—regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M—distant metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Stage—extremity and superficial trunk and retroperitoneum

Stage IA	T1	N0	M0	G1, GX Low Grade
Stage IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Low Grade
Stage II	T1	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIB	Any T	N1a	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

Stage—head and neck and thoracic and abdominal viscera

There is no stage for soft tissue sarcoma of the head and neck and thoracic and abdominal viscera.

^aAJCC classifies N1 as stage IV for extremity and superficial trunk.

pTNM Pathological Classification: the pT and pN categories correspond to the T and N categories. The only pM category is pM1 (distant metastasis microscopically confirmed), pM0 is not a valid category.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; STS, soft tissue sarcoma; TNM, tumour, node, metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Reprinted from [7] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

Tabela 1 Estadiamento TNM, in “Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. (publicado 28 Maio 2018; actualizado 04 Outubro 2018)

Assim, o estadiamento deverá resultar do cruzamento das dimensões do tumor primário (T), com o parâmetro (N) da invasão local, sob a forma do número de nódulos linfáticos com metástases tumorais, e ainda com o parâmetro (M) referente à metastização à distância, contabilizando metástases noutras partes do corpo. Além disso, inclui ainda o grau histológico de malignidade, classificando-se os tumores como baixo grau (grau I) ou alto grau (grau II e III), determinado pela sua taxa de proliferação. Este estadiamento constitui um importante factor prognóstico e é determinante na decisão terapêutica.

Prognóstico

O prognóstico dos sarcomas, como neoplasias que são, está em grande medida dependente do estadio em que são detectados e diagnosticados, das suas características histopatológicas e comportamento biológico, da sua acessibilidade e resposta a técnicas e terapêuticas adjuvantes/neoadjuvantes, da sua ressecabilidade, entre outras.

Os sarcomas retroperitoneais têm mostrado, em estudos retrospectivos, uma tendência para pior prognóstico, com menores taxas de sobrevida, relativamente aos sarcomas das extremidades.

Tal, pensa-se, poderá ser devido a uma combinação de factores, que inclui: uma distribuição preferencial de subtipos histológicos mais agressivos, maiores dimensões e estadio mais avançado ao momento do diagnóstico, envolvimento multiorgânico, proximidade a estruturas vitais, maior taxa de ressecção microscopicamente incompleta, com mais doentes com margens cirúrgicas positivas, e recurso menos frequente a terapêuticas complementares, nomeadamente radioterapia.

No que respeita aos sarcomas retroperitoneais em particular, outro factor que se tem mostrado influente no prognóstico é o local de tratamento. De facto, estudos mostram que doentes com SRP tratados em centros de referência apresentam uma taxa de sobrevida 20% melhor, relativamente a doentes também com SRP, mas tratados noutras instituições.

Perante isto, as próprias Guidelines Europeias preconizam que, dada a raridade e complexidade da doença, os doentes com suspeita de SRP devem ser encaminhados para centros de referência, e acompanhados por equipas multidisciplinares compostas por patologista, radiologista, cirurgião, oncologista, radioterapeuta, bem como especialistas de medicina nuclear, quando aplicável.

Tratamento

A raridade e heterogeneidade dos sarcomas retroperitoneais têm constituído um desafio ao estabelecimento de guidelines para o seu tratamento baseadas em evidência científica sólida.

No sentido de responder a esta dificuldade, foi estabelecido em 2013 o Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARSRPWG), constituído por vários centros especializados, que reuniram a sua experiência no tratamento de SRP com o objectivo de estabelecer consensos relativamente a vários aspectos da abordagem multidisciplinar a esta família de doenças.

Actualmente, as opções de tratamento em discussão passam por terapêutica cirúrgica, e terapêuticas complementares, designadamente radioterapia, quimioterapia, e hipertermia loco-regional.

A melhor hipótese de cura é à apresentação primária, com planeamento de uma abordagem personalizada em discussão multidisciplinar, baseada em dados imagiológicos e histopatológicos.

Cirurgia

Cirurgia do Tumor Primário

A ressecção cirúrgica R0 é o Gold-Standard do tratamento do SRP primário, como aliás preconizado nas Guidelines Europeias.

A sua execução pressupõe um conhecimento extenso da anatomia do retroperitoneu e abdomen, bem como um estudo imagiológico pré-operatório cuidadoso, de forma a planear a abordagem cirúrgica e antecipar possíveis distorções anatómicas decorrentes do efeito de massa do tumor.

Idealmente, a cirurgia deve ser realizada num centro especializado, por um cirurgião com experiência específica em sarcomas, e deve consistir numa ressecção do tumor em bloco, macroscopicamente completa, mantendo a integridade da cápsula tumoral e minimizando margens cirúrgicas microscopicamente positivas.

No entanto, mesmo após ressecção macroscopicamente completa, recorrência local permanece o padrão de progressão mais comum e a principal causa de morte nos SRP.

As grandes dimensões do tumor, os condicionamentos anatómicos inerentes à localização retroperitoneal, nomeadamente proximidade/envolvimento de estruturas e órgãos nobres e a presença de barreiras como fáscias musculares ou periósteo, e até mesmo a própria biologia e subtipo histológico do tumor, tornam uma verdadeira ressecção R0 difícil de alcançar.

A própria margem cirúrgica mínima apropriada não está estabelecida e permanece alvo de debate, nomeadamente no que diz respeito à necessidade de ressecar ou não órgãos adjacentes ao tumor sem envolvimento macroscópico.

Historicamente, só os órgãos e estruturas directamente envolvidos eram ressecados. Na última década porém, tem-se assistido a uma mudança de paradigma no sentido de abordagens cirúrgicas mais ambiciosas.

Em 2009, Bonvalot e Gronchi publicaram dois estudos marcantes no paradigma da cirurgia dos SRP, ao proporem uma abordagem mais radical, que passava por uma ressecção compartimental completa de órgãos sem envolvimento macroscópico, com o objectivo de obter uma margem cirúrgica de tecido normal. Esta abordagem fundamenta-se nos princípios da cirurgia dos sarcomas das extremidades, que preconiza a ressecção do tumor juntamente com uma margem de tecido muscular normal não envolvido.

O subsequente seguimento dos doentes submetidos a esta estratégia compartimental veio revelar uma melhoria ao nível do controlo local, quando comparada com abordagens mais conservadoras, designadamente ressecção simples e ressecção incluindo apenas órgãos envolvidos contigualmente.

Anos depois, Gronchi veio publicar uma actualização do estudo dos doentes operados na sua instituição após um seguimento mais prolongado, comparando os resultados dos doentes operados pré e pós adopção da estratégia cirúrgica compartimental. Nesta análise demonstrou então que a adopção desta estratégia tinha levado a uma melhoria dos resultados ao nível da recorrência local, e também da sobrevida. Este benefício seria

particularmente evidente para tumores de graus baixo ou intermédio, enquanto que para tumores de alto grau, este benefício seria limitado pela significativa taxa de metastização.

Desde então, vários estudos retrospectivos de séries de diferentes instituições internacionais têm vindo a ser publicados, sendo que uns parecem corroborar a hipótese de que a abordagem compartimental se associa a melhoria do controlo local mas também da sobrevida, já outros estudos defendem não se verificar diferença na sobrevida de doentes tratados com estratégias conservadoras ou com a estratégia mais radical. Perante este cenário, tem sido sugerido que a heterogeneidade de resultados entre as diversas instituições poderá dever-se em grande medida à influência de vieses de selecção e de outras variáveis de confusão, mais do que ao impacto directo da estratégia cirúrgica adoptada.

Quanto à abordagem compartimental em si, as principais críticas prendiam-se com a ressecção selectiva dos órgãos e estruturas adjacentes, que exigia uma decisão caso a caso sobre quais os órgãos e estruturas passíveis de serem sacrificados e quais deveriam ser preservados, e com o consequente aumento da morbilidade operatória, que poderia potencialmente anular o benefício oncológico do próprio procedimento.

De facto, a morbilidade e incapacidade a curto e longo prazo decorrentes do próprio tratamento são motivo de preocupação crescente no âmbito dos SRP. No entanto, estudos sobre estas vertentes são escassos e limitados pela heterogeneidade não só dos tumores em si, mas também dos doentes e das abordagens.

No sentido de tentar dar resposta a esta incerteza premente, o TARPSWG recorreu à sua experiência conjunta reportada de 10 anos, e, por meio da atribuição de scores de acordo com a morbilidade expectável associada a cada órgão, procurou avaliar e objectivar a morbilidade e disfunção pós-operatória da ressecção compartimental.

Category	Criteria
1	Suspected organ invasion/tumor origin
2	Tumor involving end-organ vascular supply
3	Tumor encasement of organ
4	Tumor adherent to organ
5	Tumor adjacent to organ/required for microscopic complete resection (R0/R1 resection)
6	Other (iatrogenic injury requiring resection, incidental resection for another reason)

Tabela 2 Sistema de classificação para decisão de ressecção de órgãos, *in* "Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas" (Outubro 2017)

O score dos órgãos ressecados revelou-se um preditor significativo da morbilidade, assim como a idade superior a 65 anos e a necessidade de transfusão.

As principais complicações reportadas foram hemorragias/hematomas, fístulas e anastomoses intestinais, e abscessos.

A pancreatoduodenectomia, a ressecção vascular, e a ressecção multivisceral de cólon, rim, baço e pâncreas foram associados a mais efeitos adversos.

Quanto a sequelas a longo prazo, os dados disponíveis, obtidos por meio de questionários e entrevistas durante o seguimento pós-operatório, são limitados, mas reportam alterações da sensibilidade e diminuição da funcionalidade dos membros inferiores em doentes com ressecção completa ou parcial do músculo psoas, ou do nervo femoral. Uma minoria de doentes referiu queixas de dor crónica. Perante nefrectomia, verificou-se um impacto mínimo na função renal.

Não se verificou, no entanto, impacto dos efeitos adversos e complicações na sobrevida nem nas taxas de recorrência local e metastização, o que parece sugerir que uma maior morbilidade operatória não anula efectivamente o benefício oncológico.

Também a administração de radioterapia ou quimioterapia pré-operatórias não revelou associação com maior morbilidade pós-operatória, o que parece indicar que a aplicação

de terapêuticas complementares permanece uma hipótese nos casos seleccionados, sem repercussão na estratégia cirúrgica.

É de salientar, todavia, que este estudo apresenta algumas limitações, decorrentes nomeadamente da sua própria natureza retrospectiva, e da falta de uma avaliação objectiva do estado basal dos doentes previamente à cirurgia.

Como alternativa, tem sido proposta uma abordagem mais personalizada, que passa por planear uma estratégia cirúrgica mais ou menos radical com base na biologia e subtipo histológico de cada tumor.

Assim, uma ressecção compartimental poderia ser de maior benefício em tumores com subtipos histológicos mais agressivos, como o lipossarcoma desdiferenciado de alto grau, um tumor de crescimento rápido com alta taxa de recorrência local e com significativo potencial para metastização à distância, pesando sempre, caso a caso, o potencial benefício oncológico face ao expectável aumento da morbilidade e disfunção, e consequente impacto na qualidade de vida do doente.

Já no lipossarcoma bem diferenciado, caracterizado por um risco negligenciável de metastização à distância e a mortalidade associada principalmente a recorrência local, poder-se-á optar por uma abordagem cirúrgica inicial menos agressiva, apostando num seguimento cuidadoso que permitirá a detecção precoce de potenciais recorrências, e ponderando então a re-operação.

Também no leiomiossarcoma, que se caracteriza por um baixo risco de recorrência local e um elevado potencial para metastização à distância, é plausível adoptar-se uma abordagem cirúrgica ao tumor primário menos agressiva, optando-se em contrapartida por um seguimento cuidadoso e por terapêuticas mais direccionadas ao controlo metastático, sabendo que é este o principal factor determinante da sobrevida.

Cirurgia nas Recorrências

Recorrência local é o desfecho mais comum na evolução dos sarcomas retroperitoneais e permanece a principal causa de morte em doentes com tumores desta família. Mesmo

perante uma ressecção cirúrgica do tumor macroscopicamente completa, a taxa de recorrência local encontra-se entre 22 a 84%.

A cirurgia em sarcomas retroperitoneais recorrentes é uma potencial oportunidade para prolongar a sobrevida em doentes cuidadosamente seleccionados. No entanto, o seu potencial benefício deve sempre ser ponderado face à mortalidade associada ao próprio procedimento e à morbilidade e disfunção expectáveis pós-cirúrgicas.

A terapêutica cirúrgica da recorrência pode ser uma opção de especial benefício para doentes com lipossarcoma bem diferenciado e com um longo intervalo livre de doença entre a ressecção inicial e a recorrência subsequente. Poderá também ser opção a considerar, caso a caso, em doentes com tumores de subtipos histológicos vários que tenham demonstrado boa resposta às terapêuticas médicas.

Cirurgia na Doença Metastizada

Nos sarcomas retroperitoneais, a evolução metastática pode apresentar-se como doença multi-focal intra-abdominal, ou como doença sistémica, esta última com locais preferenciais de metastização no fígado e pulmões.

Com uma sobrevida mediana de 16 meses e uma taxa de sobrevida a 5 anos de 5%, o prognóstico no sarcoma retroperitoneal metastizado é muito reservado, e a probabilidade de cura é reduzida.

No entanto, em doentes cuidadosamente seleccionados, é possível aumentar a sobrevida a longo prazo com uma abordagem cirúrgica a metástases, metastasectomia, frequentemente inserida numa estratégia terapêutica multimodal.

É de notar que os dados que apoiam a metastasectomia provêm essencialmente de estudos retrospectivos de séries de instituições individuais, com populações reduzidas caracterizadas por uma heterogeneidade não só dos próprios doentes, como dos subtipos histológicos e das origens anatómicas dos tumores.

Dentro destas limitações, sugerem que a abordagem cirúrgica à doença metastizada é de ponderar e tem especial benefício, de forma geral, em doentes com longo intervalo livre de doença entre o tratamento do tumor primário e a detecção de metástases, em que o

tumor primário seja completamente ressecado, e em que todas as metástases sejam ressecáveis ou controláveis com terapêuticas ablativas locais. A opção cirúrgica deve pressupor também que os doentes tenham suficiente reserva funcional e que a morbilidade e disfunção expectáveis pós-cirúrgicas, bem como a mortalidade associada ao próprio procedimento, sejam aceitáveis caso a caso.

Cirurgia com Intuito Paliativo

A abordagem aos sarcomas retroperitoneais incuráveis permanece controversa, assim como a própria definição de incurabilidade também é ainda alvo de debate.

Até à data, os estudos nesta área são escassos, e os que existem são baseados em populações pequenas, muito selectivas, e caracterizadas por uma heterogeneidade de doenças e de doentes.

Actualmente, a ressecção cirúrgica com intuito paliativo raramente está indicada. Pode ser considerada, em doentes cuidadosamente seleccionados, para alívio sintomático ou controlo focal.

A opção por esta abordagem pressupõe um conhecimento extenso da biologia tumoral, das co-morbilidades e reserva fisiológica do doente, e do objectivo do procedimento. Com efeito, é importante esclarecer todas as partes envolvidas que o procedimento tem como metas, não a cura, mas a optimização da qualidade de vida e a manutenção da função a longo-prazo.

Terapêuticas Complementares

Até à data, não existem estudos randomizados sobre estratégias combinadas com cirurgia e neoadjuvância face a estratégia cirúrgica simples para SRP. No entanto, tratamentos complementares como radioterapia (RT), quimioterapia (QT), hipertermia loco-regional, ou combinações destas, têm já vindo a ser utilizados, particularmente em contexto neoadjuvante, de forma inconsistente e não padronizada.

As Guidelines Europeias descrevem-nos como seguros e aplicáveis em doentes cuidadosamente seleccionados, mediante decisão em conselho multidisciplinar.

Em princípio, a utilização de terapêuticas adjuvantes/neoadjuvantes no caso de SRP não tem como objectivo alterar a extensão da doença nem da cirurgia, mas sim melhorar a qualidade das margens cirúrgicas, de forma a alcançar uma ressecção microscopicamente completa.

Radioterapia

A aplicação de RT no tratamento dos SRP não está ainda estandardizada.

A RT tem sido utilizada pré-operatoriamente em SRP de forma inconsistente e controversa, com base em princípios extrapolados da abordagem estudada e estabelecida para sarcomas das extremidades, e em pequenos estudos retrospectivos que apontam para uma melhoria em termos de controlo local.

Actualmente, encontra-se em curso o estudo STRASS, o primeiro grande estudo randomizado no âmbito das terapêuticas complementares em SRP, a cargo da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), com o objectivo de definir o papel da RT neoadjuvante no tratamento deste grupo de doenças em particular. Resultados preliminares sugerem que se trata de uma estratégia segura, e parecem corroborar a hipótese avançada pela literatura prévia de melhoria a nível do controlo local e sobrevida.

A aplicação de RT em contexto intra-operatório nos SRP foi proposta como possível resposta aos desafios técnicos que se impunham à necessidade de administrar volumes-alvo de radiação, minimizando simultaneamente a toxicidade para as vísceras adjacentes. Alguns estudos prospectivos neste âmbito mostraram resultados promissores no que respeita ao controlo local, mas levantam ainda preocupações relativamente ao aumento da morbilidade e complicações associadas a esta técnica, pelo que as Guidelines Europeias consideram que a sua aplicação não tem valor comprovado.

Já a aplicação de RT em SRP em contexto pós-operatório é muito pouco frequente, é considerada de valor limitado, e está associada a maior taxa de complicações, com significativa toxicidade a curto e longo prazo.

Estas considerações poderão, no entanto, estar desactualizadas face às técnicas mais modernas actualmente disponíveis, segundo alguns estudos. De facto, estes defendem que as complicações e níveis de toxicidade reportados se referem a técnicas relativamente antiquadas de RT bidimensional, e que as técnicas mais recentes tridimensionais e de intensidade modulada permitem mais facilmente poupar tecido adjacente normal, com marcada redução da recorrência local.

De salientar, porém, que os estudos supra-mencionados são, mais uma vez, de natureza retrospectiva, baseados em populações selectivas de instituições individuais, pelo que mais investigação é ainda necessária para confirmar a hipótese por eles avançada.

Quimioterapia

O papel da QT nos SRP ainda está por definir, embora venha sendo utilizada de forma inconsistente e não estandardizada, quer em contexto neoadjuvante, quer em doença metastizada.

Sendo muito limitada a realização de estudos randomizados nesta área, pela raridade e heterogeneidade dos SRP, os princípios que orientam a aplicação desta terapêutica nesta família de doenças são extrapolados dos resultados de estudos de sarcomas das extremidades.

Assim, no contexto neoadjuvante, a QT é utilizada nas perspectivas de: reduzir as dimensões do tumor, de forma a facilitar a ressecção; controlo de micrometástases; e testar a quimiossensibilidade in vivo, e assim prevenir a administração prolongada de tratamentos ineficazes.

No contexto adjuvante, a QT é aplicada para o tratamento de micrometástases, e para redução do risco de recorrência do tumor.

Na doença metastizada, a utilização da QT visa a redução do volume tumoral, o alívio sintomático, e, se possível, prolongar a sobrevida.

A eficácia da QT nos SRP tem-se mostrado, porém, reduzida. Tal, pensa-se, poderá ser atribuível a vários factores, designadamente: os subtipos histológicos tumorais mais frequentes no retroperitoneu são geralmente pouco quimiossensíveis; a maioria dos SRP apresentam baixa taxa de metastização, o que os torna pouco responsivos aos mecanismos de acção dos quimiofármacos; as grandes dimensões com que os SRP tendencialmente se apresentam desde logo ao diagnóstico limitam a eficácia e o papel da QT.

Hipertermia-loco-regional

Trata-se de uma técnica não invasiva, que consiste em aquecer a região tumoral a temperaturas entre 40 a 43°C durante 60 minutos, por meio de um aparelho aquecedor electromagnético.

Esta técnica não é eficaz por si só; pode ser aplicada em combinação com radioterapia ou com quimioterapia, pois potencia a citotoxicidade destas terapêuticas por aumento da taxa de reacção química e por acumulação intratumoral.

A sua aplicação em contexto neoadjuvante e adjuvante tem vindo a mostrar resultados promissores, a nível do controlo local e de sobrevida, sem aumento associado de complicações.

Esta técnica pode ser uma mais-valia nas estratégias terapêuticas combinadas de abordagem aos doentes de SRP, mas beneficiaria de mais investigação e estudo, para ser mais fiável o seu conhecimento e contributo.

Discussão e Conclusões

Este trabalho foi o culminar de uma pesquisa e revisão cuidadosas da literatura relativa ao tema da abordagem aos sarcomas retroperitoneais, que me pareceram a estratégia mais adequada para os fins a que me propus, de compreender o estado actual do conhecimento científico nesta temática e sistematizar os aspectos mais fundamentais.

Durante a realização do trabalho, encontrei de facto bastantes artigos, no entanto não posso deixar de observar que na sua maioria se reportavam a estudos retrospectivos e/ou casuísticas de populações muito selectivas, com todas as limitações daí decorrentes em termos de nível de evidência científica.

Verifiquei que grandes estudos randomizados na área dos SRP são escassos – o de maior relevo até à data está actualmente em curso (estudo STRASS, organizado pela EORTC) com o objectivo de determinar o papel da radioterapia pré-operatória no tratamento dos sarcomas retroperitoneais.

Esta informação está em concordância com o facto de os SRP se tratarem efectivamente de uma entidade rara, com incidência total expectável de 0,5-1/100000, e muito heterogénea, não só no que diz respeito à sua biologia e subtipo histológico, mas também quanto aos doentes em si (diferenças de género, idade, co-morbilidades, entre outras).

Nesta perspectiva, compreende-se o desafio que se impõe ao estabelecimento de guidelines uniformizadas, exaustivas e fundamentadas em evidência sólida. Especificamente, as Guidelines Europeias, nas quais me baseei predominantemente para determinar os princípios práticos actualmente em vigor de maior interesse no contexto nacional, mostraram-se algo sumárias e deixavam alguma margem de manobra ao critério dos profissionais responsáveis caso a caso, nomeadamente no que respeita à estratégia terapêutica.

Compreende-se também a importância da referenciação e tratamento de doentes com suspeita de SRP em centros especializados, por equipas multidisciplinares de profissionais com conhecimento e experiência específicos de sarcomas, de forma a melhor adequar e otimizar abordagens.

Os SRP, pelas especificidades inerentes à sua natureza e localização primária, constituem um desafio logo desde a fase de diagnóstico. Tratando-se de tumores que crescem silenciosa e insidiosamente em camadas profundas, sem sinais nem sintomas específicos associados, a sua detecção é geralmente tardia, apresentando-se já como massas de grandes dimensões, frequentemente em estadio avançado, com invasão de órgãos e estruturas vizinhas.

Mais uma vez, pela sua raridade e heterogeneidade da população que afectam, não são uma doença passível de ser rastreada, pelo que à data não se prevê solução para antecipar o diagnóstico.

Quanto ao tratamento dos SRP, é ainda alvo de debate e controvérsia. Frequentemente, as estratégias propostas e adoptadas são extrapoladas de princípios preconizados na abordagem aos sarcomas das extremidades. Estes, apesar de semelhantes aos retroperitoneais em alguns aspectos da sua natureza, não são totalmente equivalentes, nomeadamente no que respeita às constrictões decorrentes da própria localização primária, factor que se tem revelado determinante no prognóstico e evolução da doença.

O Gold-Standard do tratamento dos SRP primários é a cirurgia. Na última década, tem-se assistido a uma mudança de paradigma no sentido de ressecções cirúrgicas mais radicais, aparentemente com bons resultados. Porém a determinação e estandardização da margem cirúrgica adequada permanece um foco de incerteza e carece de estudo mais aprofundado.

Já a cirurgia nos SRP recorrentes, na doença metastizada, e no contexto paliativo não está de todo uniformizada; os estudos nestas vertentes são especialmente escassos, as indicações para a sua realização são ainda pouco claras, e a decisão recai, em última análise, sobre a equipa multidisciplinar responsável, mediante um balanço ponderado entre o benefício oncológico esperado e o impacto expectável na morbilidade e qualidade de vida do doente, caso a caso.

Igualmente controversa e inconsistente é a aplicação de estratégias complementares. Quando utilizadas em SRP, terapêuticas neoadjuvantes têm como objectivo melhorar as margens cirúrgicas, e não alterar a extensão da doença ou da cirurgia.

Em particular, a utilidade da radioterapia neste contexto está actualmente em estudo, como supra mencionado. Já a aplicação de radioterapia intra e pós-operatoriamente não está de todo preconizada, por questões essencialmente relacionadas com toxicidade e aumento da morbilidade. No entanto, segundo alguns investigadores, novas técnicas de radioterapia actualmente em evolução poderão dar resposta a estas preocupações, pelo que esta pode ser uma área de interesse para investimento e investigação futuros.

No que respeita a quimioterapia, perante a inexistência de estudos randomizados e a escassez de estudos em geral, o seu papel no tratamento de SRP permanece ainda por definir. Tem sido utilizada de forma inconsistente, em contexto adjuvante, neoadjuvante, e de doença avançada, mediante decisão caso a caso em reunião multidisciplinar, sendo que a sua utilidade se tem mostrado limitada. Reserva-se a esperança de que, com o avanço do conhecimento da histopatologia, biologia e características moleculares destes tumores, poder-se-á, no futuro, vir a desenvolver quimiofármacos mais dirigidos e eficazes.

Em suma, apesar dos desafios que se têm colocado ao estudo deste grupo de tumores e do seu prognóstico tradicionalmente negativo, a era tecnológica em que nos encontramos constitui fonte de esperança, abrindo portas no sentido de avanços biomédicos, da acessibilidade do conhecimento, e da globalização de esforços e objectivos. O futuro deve então passar por manter e fomentar o investimento na investigação, e promover a determinação dos profissionais em evoluir e contribuir para o esforço colectivo, com o compromisso permanente de oferecer o melhor cuidado possível aos nossos doentes.

Bibliografia

1. A.J. MacNeill, W.J. Van Houdt, C.J. Swallow, A. Gronchi. (2018) Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. DOI 10.1093/annonc/mdy052/4844031
2. A. Gronchi, R. Miceli, C. Colombo, et al. (2011) Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology* 23: 1067–1073, 2012 DOI:10.1093/annonc/mdr323
3. Anastasia Constantinidou, Robin L. Jones. (2017) Systemic therapy in retroperitoneal sarcoma management. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24933
4. Andrea J. MacNeill MD, MSc, Marco Fiore MD. (2018) Surgical morbidity in retroperitoneal sarcoma resection. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24902
5. Carol J. Swallow, MD, PhD, FRCS(C), FACS. (2018). Strategic Delay: Histology- and Biology-Driven Decision-Making in Recurrent Retroperitoneal Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*. DOI 10.1245/s10434-018-6472-z
6. Daniel P. Nussbauma, Paul J. Speicher, Brian C. Gulack. (2014) The effect of neoadjuvant radiation therapy on perioperative outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcomas. *Surgical Oncology*. DOI:10.1016/j.suronc.2014.07.001.
7. Dario Callegaro MD, Rosalba Miceli PhD, Rebecca A. Gladdy MD, PhD. (2017) Prognostic models for RPS patients—Attempting to predict patient outcomes. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24903
8. D. Callegaro;R. Miceli;C. Brunelli;C. Colombo;R. Sanfilippo;S. Radaelli;P. Casali;A. Caraceni;A. Gronchi;M. Fiore. (2018). Long-term morbidity after multivisceral resection for retroperitoneal sarcoma. *British Journal of Surgery*. DOI: 10.1002/bjs.9829
9. Emad Yousef, M.D., James Fontanesi, M.D., Michael Mott, M.D. (2002) Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 54, No. 2, pp. 514–519, 2002
10. Ferdinando Carlo Maria Cananzi, Laura Ruspi, Federico Sicoli, et al. (2019) Did outcomes improve in retroperitoneal sarcoma surgery? *Surgical Oncology* 28 (2019) 96–102.
11. G. Casali, N. Abecassis, S. Bauer, et al. em nome da ESMO Guidelines Committee and EURACAN (European Society for Medical Oncology– European Reference Network for rare adult solid cancers). (2018) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4). iv51–iv67
12. Hayden Snow;Tatiana Hitchen;Jessica Head;Alan Herschtal;et al. (2018). Treatment of patients with primary retroperitoneal sarcoma: predictors of outcome from an Australian specialist sarcoma centre. *ANZ Journal of Surgery*. DOI: 10.1111/ans.

13. H. Smith;D. Panchalingam;J. Hannay;M. Smith;J. Thomas;A. Hayes;D. Strauss. (2015). Outcome following resection of retroperitoneal sarcoma. *British Journal of Surgery*. DOI: 10.1002/bjs.9934
14. Hyun Ju Kim, Woong Sub Koom, Jaeho Cho, et al. (2018) Efficacy of Postoperative Radiotherapy Using Modern Techniques in Patients with Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Yonsei Medical Journal*. 59(9):1049-1056
15. Jennifer L. Leiting, John R. Bergquist, Matthew C. Hernandez, et al. (2018) Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas: Influences of Histology, Grade, and Size. *Hindawi Sarcoma Volume 2018*. ID 7972389
16. Joan C. Vilanova. (2017) WHO Classification of Soft Tissue Tumors. DOI: 10.1007/978-3-319-46679-8_11
17. Lien Van De Voorde, MD; Louke Delrue, MD; Marc van Eijkeren, MD, PhD; and Gert De Meerleer, MD, PhD. (2011) Radiotherapy and Surgery—An Indispensable Duo in the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma. *Wiley Online Library*. DOI: 10.1002/cncr.26071
18. Mark Fairweather, Ricardo J. Gonzalez, Dirk Strauss, Chandrajit P. Raut. (2017) Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24919
19. Matthew Maurice;Jessica Yih;John Ammori;Robert Abouassaly. (2017). Predictors of surgical quality for retroperitoneal sarcoma:Volume matters. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24710
20. M. Toulmonde, S. Bonvalot, P. Méeus, E. Stoeckle. (2014) Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdt577P.
21. Pippa F. Cosper, Jeffrey Olsen, Todd DeWees. (2017) Intensity modulated radiation therapy and surgery for Management of Retroperitoneal Sarcomas: a single-institution experience. *Radiation Oncology* (2017) 12:198
22. Ruping Zhao, Xiaoli Yu, Yan Feng, et al. (2018) The influence of anatomic location on outcomes in patients with localized primary soft tissue sarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 48(9) 799–805
23. Salvatore L. Renne MD, O. Hans Iwenofu MD. (2017) Pathology of retroperitoneal sarcomas: A brief review. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24928
24. Sanjay P. Bagaria MD, Emmanuel Gabriel MD, Gary N. Mann MD. (2017) Multiply recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24929
25. Siham Zerhouni MD, MSc, Frits Van Coevorden MD, Carol J. Swallow MD, PhD. (2017). The role and outcomes of palliative surgery for retroperitoneal sarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. DOI: 10.1002/jso.24934
26. Winan van Houdt;Shane Zaidi;Christina Messiou;Khin Thway;Dirk Strauss;Robin Jones. (2018) Treatment of retroperitoneal sarcoma: current standards and new developments. *Current Opinion in Oncology*. DOI:10.1097/CCO.0000000000000377
27. Wong P, Kassam Z, Springer A N, et al. (October 11, 2017) Long-Term Quality of Life of Retroperitoneal Sarcoma Patients Treated with Pre-Operative Radiotherapy and Surgery. *Cureus* 9(10): e1764. DOI 10.7759/cureus.1764

28. YI-XI WU, JUN-YAN LIU, JIA-JIA LIU. (2018) A retrospective, single-center cohort study on 65 patients with primary retroperitoneal liposarcoma. *Oncology Letters*. DOI: 10.3892/ol.2017.753314842